

# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003.12.05

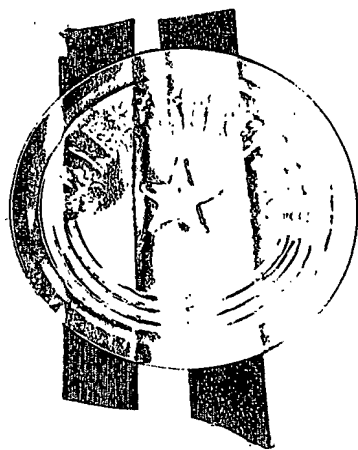
申 请 号： 2003101193357

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 一种光学活性氨氯地平的分方法

申 请 人： 石家庄制药集团欧意药业有限公司

发明人或设计人： 钟南平、赵险峰、马辉、陈玉洁



中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王景川

2005 年 1 月 11 日

BEST AVAILABLE COPY

## 权 利 要 求 书

- 1、一种 (S) - (-) - 氨氯地平的制作方法, 其特征是将消旋氨氯地平 和 L-(+) - 酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中, 反应产生 (S) - (-) - 氨氯地平 L-(+) - 酒石酸盐的沉淀, 经过过滤或离心后, 再采用低级醇溶剂进行重结晶, 得到上述固体, 然后加入二氯甲烷, 用氢氧化钠溶液中和, 得到 (S) - (-) - 氨氯地平。
- 2、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氨氯地平制备方法, 其特征是有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。
- 3、根据权利要求 2 所述的 (S) - (-) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是助溶剂可以用甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。
- 4、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是消旋氨氯地平与 L-(+) - 酒石酸的摩尔比为 1: 0.25~0.8。
- 5、根据权利要求 4 所述的 (S) - (-) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是消旋氨氯地平与 L-(+) - 酒石酸的优选摩尔比为 1: 0.5。
- 6、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是低级醇溶剂是指乙醇、甲醇或异丙醇。
- 7、一种 (R) - (+) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是将消旋氨氯地平 和 D-(-) - 酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中, 反应产生 (R) - (+) - 氨氯地平 D-(-) - 酒石酸盐的沉淀, 经过过滤或离心后, 再采用低级醇溶剂进行重结晶, 得到上述固体, 然后加入二氯甲烷, 用氢氧化钠溶液中和, 得到 (R) - (+) - 氨氯地平。
- 8、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

9、根据权利要求 8 所述的 (R) - (+) - 氨氯地平的制作方法，其特征是助溶剂可以用甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

10、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氨氯地平的制作方法，其特征是消旋氨氯地平与 D-(-) - 酒石酸的摩尔比为 1: 0.25~0.8。

11、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氨氯地平的制作方法，其特征是消旋氨氯地平与 D-(-) - 酒石酸的优选摩尔比 1: 0.5。

12、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氨氯地平的制作方法，其特征是低级醇溶剂是指乙醇、甲醇或异丙醇。

# 说明书

## 一种光学活性氨氯地平拆分方法

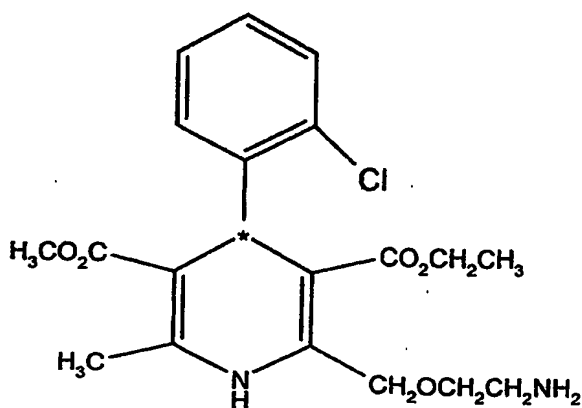
### 技术领域

本发明涉及一种消旋体氨氯地平的化学拆分方法。

### 技术背景

氨氯地平是钙离子拮抗剂，临床用于治疗高血压和稳定型心绞痛。目前临床上应用的氨氯地平主要为消旋体，据 Arrowsmith, J.E.; et al. J. Med. Chem (1986) 29: 1696-1702 报道，其药理活性主要成分是 (S) - (-) - 氨氯地平，其钙离子拮抗活性大约是 (R) - (+) - 氨氯地平的 1000 倍、消旋体的 2 倍；Young, J.W., WO93/10779 报道使用 (S) - (-) - 氨氯地平相对于使用消旋氨氯地平可以减少肢端水肿、头痛、头晕等副作用。因此采用 (S) - (-) - 氨氯地平治疗高血压和稳定型心绞痛具有很好的市场前景。另一对映体 (R) - (+) - 氨氯地平具有治疗动脉粥样硬化的活性。

氨氯地平化学结构式如下：



制备氨氯地平对映体的方法主要是拆分消旋氨氯地平。辉瑞公司的 WO95/25722 专利提供了一个以 D 或 L-酒石酸为拆分剂，二甲基亚砷为溶剂，直接拆分氨氯地平得到氨氯地平对映体的方法，其不足之处是溶剂二甲基亚砷沸点高，为 189℃，在生产过程中易造成溶剂不易回收的问题。Sepracor 公司的 WO 03 / 035623 专利描述了一种以 D 或 L-酒石酸为拆分剂，以 N, N-二甲基乙酰胺为溶剂，直接拆分氨氯地平消旋体的方法，但 N, N-二甲基乙酰胺(DMAC)沸点 164~166℃，沸点高不易回收，且 DMAC 为二类溶剂(Guidance for Industry IMPURITIES: RESIDUAL SOLVENTS, FDA, May 15, 2001)，毒性大，生产过程中易造成严重的污染。

### 发明内容

本发明力求寻找一种适合工业化生产氨氯地平对映体的方法。

本发明提供一个由消旋氨氯地平制备 (S) - (-) - 氨氯地平 和(R)-(+)-氨氯地平对映体的方法。

将消旋氨氯地平 和 L- (+) - 酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中，反应产生 (S) - (-) - 氨氯地平 L- (+) - 酒石酸盐的沉淀，经过过滤或离心后，再采用低级醇溶剂进行重结晶，得到上述固体，然后加入二氯甲烷，用氢氧化钠溶液中和，得到 (S) - (-) - 氨氯地平。

有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

助溶剂可以用甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

消旋氨氯地平与 L-(+)-酒石酸的摩尔比为 1: 0.25~0.8。

低级醇溶剂是指乙醇、甲醇或异丙醇。

将消旋氨氯地平和 D-(-)-酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中，反应产生(R)-(+)-氨氯地平 D-(-)-酒石酸盐的沉淀，经过过滤或离心后，再采用低级醇溶剂进行重结晶，得到上述固体，然后加入二氯甲烷，用氢氧化钠溶液中和，得到 (R)-(+)-氨氯地平。

有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

助溶剂可以用甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

消旋氨氯地平与 D-(-)-酒石酸的摩尔比为 1: 0.25~0.8。

低级醇溶剂是指乙醇、甲醇或异丙醇。

氨氯地平对映体检测方法：

通过手性柱 HPLC 测定光学纯度，采用 Ultron ES-OVM 手性柱，卵类粘蛋白-15cm；流速-1ml/min；测定波长-360nm；流动相 0.02mol/L 磷酸氢二钠 (PH7)：乙腈=80：20。样品溶解在乙腈：水，50：50，0.2mg/ml 溶液。

本发明所使用的 2-丁酮，沸点 80℃，大量使用后容易回收，且为三类溶剂<sup>①</sup>(Guidance for Industry IMPURITIES: RESIDUAL SOLVENTS, FDA, May 15, 2001)毒性小，环境污染小，适合规模生产。

### 具体实施方式

将消旋氨氯地平 和 L-(+)-酒石酸溶解于含有足够量 2-丁酮的有机溶剂中，消旋氨氯地平 和 L-(+)-酒石酸优选摩尔比 1: 0.5，反应产生 (S)-(-)-氨氯地平 L-(+)-酒石酸盐的沉淀，过滤，所得固体优选用乙醇重结晶，再用氢氧化钠溶液中和，得到 (S)-(-)-氨氯地平。

将消旋氨氯地平 和 D-(-)-酒石酸溶解于含有足够量 2-丁酮的有机溶剂中，消旋氨氯地平 和 D-(-)-酒石酸优选摩尔比 1: 0.5，反应产生 (R)-(+)-氨氯地平 D-(-)-酒石酸盐的沉淀，过滤，所得固体优选用乙醇重结晶，再用氢氧化钠溶液中和，得到 (R)-(+)-氨氯地平。

#### 实施例一 (S)-(-)-氨氯地平的制备

将 5 克 (0.012mol) 氨氯地平溶于 40ml 2-丁酮中，加入溶有 1.0 克 (0.06mol) L-(+)-酒石酸的 60ml 2-丁酮溶液，室温搅拌反应 1 小时，析出沉淀，过滤，用少量 2-丁酮洗涤，得 2.1 克固体。将母液蒸馏回收 2-丁酮，将所得固体在乙醇中重结晶，得 (S)-(-)-氨氯地平 L-(+)-酒石酸盐 1.7 克。

在 1.7 克 (S)-(-)-氨氯地平 L-(+)-酒石酸盐中，加入二氯甲烷 18ml，2N 氢氧化钠溶液 10 ml，搅拌反应 30 分钟，静置，分出有机层，加入适量无水碳酸钠干燥，过滤，用少量二氯甲烷洗涤滤饼，将滤液减压浓缩，加入适量正己烷，搅拌结晶，过滤，真空干燥过夜，得 (S)-(-)-氨氯地平 1.2 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值 (ee) 为 99.0%，收率 48%。

## 实施例二 (R)-(+)-氨氯地平 的制备

将 5 克 (0.012mol) 氨氯地平溶于 40ml 2-丁酮中, 加入溶有 1.0 克 (0.06mol) D-(-)-酒石酸的 50ml 2-丁酮溶液, 室温搅拌反应 1 小时, 析出沉淀, 过滤, 用少量 2-丁酮洗涤, 得 2.3 克固体。将母液蒸馏回收 2-丁酮, 将所得固体在乙醇中重结晶, 得(R)-(+)-氨氯地平 D-(-)-酒石酸盐 1.8 克。

在 1.8 克(R)-(+)-氨氯地平 D-(-)-酒石酸盐中, 加入二氯甲烷 20ml, 2N 氢氧化钠溶液 10 ml, 搅拌反应 30 分钟, 静置, 分出有机层, 加入适量无水碳酸钠干燥, 过滤, 用少量二氯甲烷洗涤滤饼, 将滤液减压浓缩, 加入适量正己烷, 搅拌结晶, 过滤, 真空干燥过夜, 得(R)-(+)-氨氯地平 1.3 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值 (ee) 为 98.8% 收率 52%。

## 实施例三 (S)-(-)-氨氯地平 的制备

实施方法同实施例一, 将 L-(+)-酒石酸的加入量改为 0.5 克, 得 (S)-(-)-氨氯地平 0.9 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值 (ee) 为 98.7%。

## 实施例四 (S)-(-)-氨氯地平 的制备

实施方法同实施例一, 将 L-(+)-酒石酸的加入量改为 1.6 克, 得 (S)-(-)-氨氯地平 1.0 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值 (ee) 为 95.2%。

## 实施例五 (S)-(-)-氨氯地平 的制备

实施方法同实施例一, 溶剂换为下表中的助溶剂与 2-丁酮的混



合溶剂。

助溶剂	助溶剂体积 (V <sub>助</sub> 溶剂/V <sub>总溶剂</sub> ) %	(S) - (-) - 氨氯地平 ee %
水	0.1	98.5
乙醇	1	95.2
丙酮	1	96
乙酸乙酯	5	94.3
二氯甲烷	3	95.6

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/CN04/001412

International filing date: 03 December 2004 (03.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CN  
Number: 200310119335.7  
Filing date: 05 December 2003 (05.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 24 February 2005 (24.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**